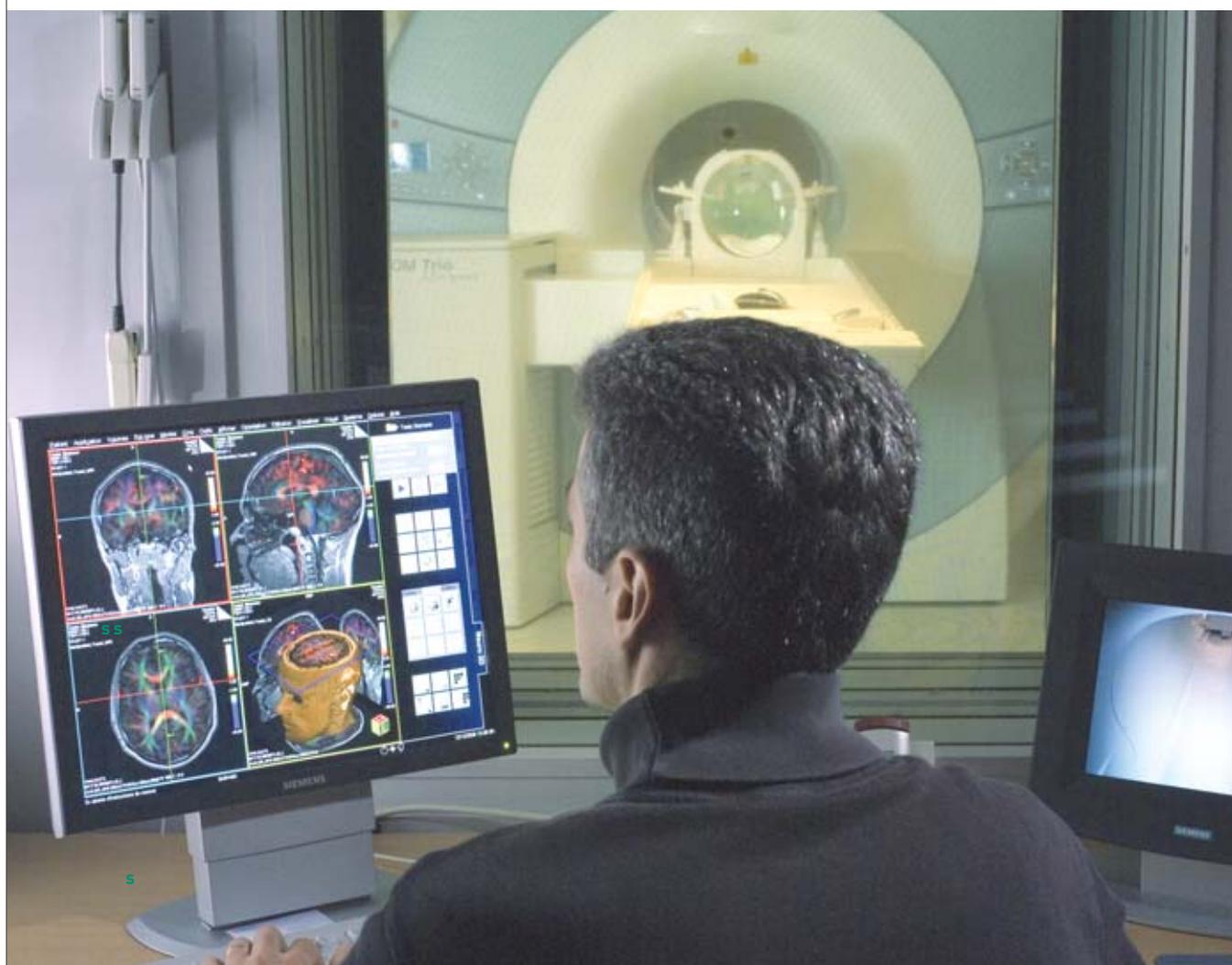


Comprendre le **cerveau** par l'**image**

L'étude structurelle et fonctionnelle du cerveau a connu un développement fulgurant ces dernières années grâce aux méthodes d'imagerie, dont notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Une véritable cartographie anatomique et fonctionnelle du cerveau a ainsi pu être dressée en visualisant ses zones actives lorsqu'elles sont sollicitées au cours de l'exécution d'une tâche donnée. Pour voir le cerveau penser et mieux comprendre les dysfonctionnements cérébraux, une des méthodes consiste à suivre en direct les modulations du débit sanguin liées à l'activité cérébrale. Il est également possible de mesurer, à l'échelle microscopique, les mouvements des molécules d'eau du cerveau et établir ainsi l'architecture fine du tissu neuronal et de ses variations. D'autres molécules d'intérêt biologique impliquées dans le métabolisme renseignent également sur les pathologies cérébrales. Le développement d'IRM à champ magnétique intense permettra d'observer le cerveau et ses pathologies avec une précision encore plus fine, à une échelle plus représentative des phénomènes qui l'animent.



Système IRM 3 T de NeuroSpin. Les techniques d'imagerie par résonance magnétique se révèlent particulièrement bien adaptées à l'étude non traumatique d'organes profonds, réputés difficiles d'accès, tels que le cerveau.

Les applications cliniques de l'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est maintenant l'outil majeur du diagnostic et du suivi thérapeutique de multiples pathologies en particulier cérébrales, à tous les âges de la vie, du fait de son innocuité, de sa facilité d'utilisation et de la précision des résultats fournis.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) se révèle particulièrement bien adaptée à l'étude non traumatique d'organes profonds, réputés difficiles d'accès, tels que le cerveau (Mémo C, *Les principales techniques d'imagerie médicale*, p. 36). En effet, l'IRM anatomique (IRMa) permet d'obtenir des images en haute résolution spatiale sur l'architecture du cerveau, l'IRM de diffusion (IRMd) sur les connexions intracérébrales, l'IRM fonctionnelle (IRMF) sur l'activité du cerveau, la spectroscopie (SRM) et l'imagerie spectroscopique (IRMs) sur les processus biochimiques (métabolisme, neurotransmission), et l'angiographie⁽¹⁾ IRM (ARM) sur le système vasculaire cérébral. Des agents de contraste, comme par exemple les chélates⁽²⁾ de gadolinium, peuvent être employés pour mieux visualiser et caractériser certaines anomalies. L'IRM à haut champ magnétique (3 T et plus) fournit des images de meilleure qualité et plus d'informations physiologiques que les IRM standard à 1,5 T. Quelle que soit l'intensité du champ magnétique, aucun effet indésirable sérieux n'a été mis en évidence à ce jour, après environ 25 ans d'utilisation de l'IRM en clinique (près de 8 millions d'examen IRM sont effectués par an en Europe), à condition toutefois que les contre-indications soient strictement respectées, comme l'absence d'éléments métalliques dans le corps.

Les apports de l'IRM à l'étude du cerveau

Virtuellement, toutes les pathologies neurologiques de l'adulte ont vu leur diagnostic révolutionné par l'avènement de l'IRM, qu'il s'agisse des *maladies neurodégénératives* – par exemple, par la visualisation précise de l'atrophie progressive de la partie profonde du lobe temporal dans la maladie d'Alzheimer, de certains noyaux gris centraux⁽³⁾ dans la maladie de Huntington... –, des *accidents vasculaires cérébraux* – visualisés dès les premières heures grâce à l'IRM de diffusion –, des *tumeurs cérébrales* – par l'appréciation de leur degré d'agressivité, de leur sensibilité aux chimiothérapies, de leur récurrence éventuelle... –, des *épilepsies* – par la visualisation de lésions microscopiques ou de malformations sous-jacentes, l'appréciation des critères

(1) Angiographie: technique d'imagerie des vaisseaux sanguins par radiographie X impliquant l'injection au sujet d'un produit de contraste.

(2) Chélate (du grec *khêlê* signifiant pince): complexe chimique formé par un **ligand** (le chélateur) et un **cation** (ou un **atome**) métallique (dit chélaté) fixé au chélateur par au moins deux liaisons de coordination, à la manière d'une pince.

(3) Noyaux gris centraux: regroupements de **substance grise** situés au plus profond du cerveau et qui gèrent certaines fonctions vitales, ainsi que la mémoire.



Système IRM de 3 T du SHFJ situé à Orsay (Essonne). L'imagerie neuro-fonctionnelle détient aujourd'hui une place unique en permettant l'obtention d'informations *in vivo* et *in situ* sur le fonctionnement du cerveau, et ce, de manière non invasive.

d'opérabilité... –, des *maladies inflammatoires et infectieuses* – par l'observation de l'évolution des anomalies de la **substance blanche** dans la sclérose en plaques, des encéphalites du sida... –, ou du *prognostic précoce des traumatismes crâniens graves*...

Un outil de choix pour l'enfant

L'innocuité et la capacité d'adaptation de l'IRM en font également l'outil de choix pour le diagnostic chez l'enfant dès la période prénatale. L'IRM foetale est systématiquement pratiquée en cas de suspicion d'anomalie à l'échographie pendant la grossesse, car elle permet une analyse plus fine du fœtus, notamment au niveau cérébral. Chez l'enfant, l'IRM est pratiquée en routine mais elle nécessite une parfaite immobilité et requiert donc une sédation chez l'enfant non coopérant. Son apport est majeur dans toutes les pathologies neuropédiatriques, de la souffrance périnatale (accident pré- ou per-natal) aux maladies génétiques du système nerveux central, comme les leucodystrophies – maladies dégénératives de la substance blanche –, en passant par toutes les pathologies retrouvées chez l'adulte, mais ayant débuté dans l'enfance.

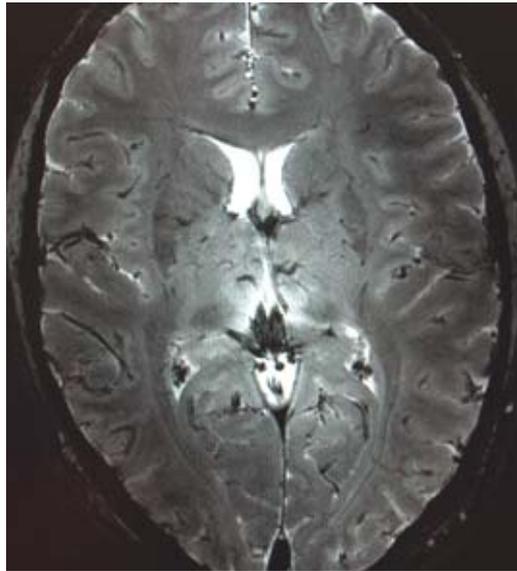


Image IRM du cerveau d'une femme avec une épilepsie depuis l'enfance liée à une malformation vasculaire du lobe occipital droit (en blanc sur l'image).

Un besoin d'instruments plus sensibles

Il ne faut toutefois pas oublier que l'IRM peut rester "apparemment" normale dans nombre de pathologies pourtant très invalidantes, telles que certaines maladies psychiatriques (dépression, schizophrénie,

Image de cerveau humain acquise avec le système IRM de 7 T du centre NeuroSpin. L'IRM à très haut champ magnétique permet d'obtenir des contrastes inaccessibles à plus bas champ.



imageurs à très haut champ magnétique, comme le 7 T du centre **NeuroSpin** et à l'avenir le 11,7 T – ou d'analyse à l'aide d'approches morphométriques, qui étudient les variations anatomiques cérébrales non visibles à l'œil nu au moyen d'**algorithmes** statistiques, tel le logiciel BrainVisa développé au CEA. Ainsi, depuis son avènement en clinique à la fin des années 1970 (à des champs magnétiques de 0,5 T !), l'IRM n'a cessé de démontrer au fur et à mesure son immense potentiel pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des maladies cérébrales, ce qui rend d'autant moins acceptable la carence massive du parc d'IRM cliniques en France à ce jour. L'amélioration du diagnostic par l'imagerie permet une prise en charge plus précoce et plus efficace, et donc une réduction des coûts de soins. Le défi de la médecine de demain sera de diagnostiquer toujours plus tôt, *avant* le début des signes cliniques, et de *prévenir* la survenue des maladies. L'imagerie y a déjà trouvé une place prépondérante, en association avec d'autres outils (génétiques, physiologiques...).

autisme...), voire neurologiques (maladie de Parkinson, certaines épilepsies, retards mentaux...). C'est là entre autres que portent d'importants efforts de recherche, afin de développer de nouvelles méthodes d'acquisition des images – notamment avec des

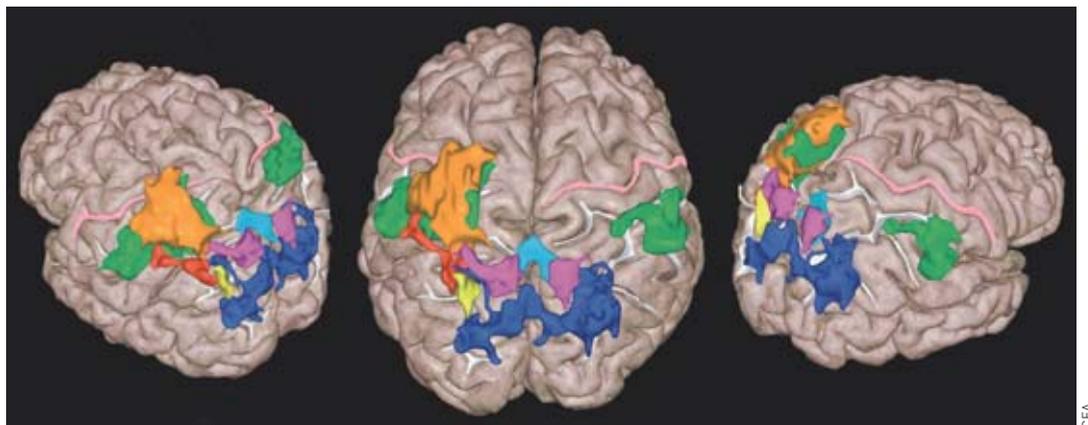
> **Lucie Hertz-Pannier**

Institut d'imagerie biomédicale – NeuroSpin
Direction des sciences du vivant
CEA Centre de Saclay

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle sensible au débit sanguin

La mesure de l'augmentation locale et transitoire de débit sanguin dans les zones cérébrales activées, reflet indirect du fonctionnement des neurones, permet de produire des images avec une grande précision anatomique et temporelle.

- calcul et langage ■
- tâches visio-spatiales ■
- mouvement de la main ■
- saisie manuelle ■
- calcul seul ■
- attention seule ■
- saccades seules ■



L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle permet la localisation des zones cérébrales activées lors d'une tâche.

L'**imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)** est une application de l'**imagerie par résonance magnétique** à l'étude du fonctionnement du cerveau (Mémo C, *Les principales techniques d'imagerie médicale*, p. 36). Elle repose sur le principe selon lequel l'afflux de sang oxygéné augmente dans les zones cérébrales activées.

Mesurer l'accroissement de flux sanguin

L'IRMf consiste à alterner des périodes d'activité (par exemple, bouger les doigts de la main droite) avec des périodes de repos, tout en acquérant des images

de l'intégralité du cerveau toutes les 1,5 à 6 secondes (correspondant à la **résolution temporelle** moyenne classiquement utilisée en recherche). La localisation des zones cérébrales activées est basée sur l'effet **BOLD** (*Blood-Oxygen-Level Dependent*), lié à l'**aimantation** de l'**hémoglobine** contenue dans les globules rouges du sang. L'hémoglobine se trouve sous deux formes. Les globules rouges oxygénés par les poumons contiennent de l'**oxyhémoglobine**, **molécule** non active en **RMN**, et les globules rouges désoxygénés par les tissus renferment de la **déoxyhémoglobine**, qui est dotée de propriétés **paramagnétiques** et est donc visible en RMN.

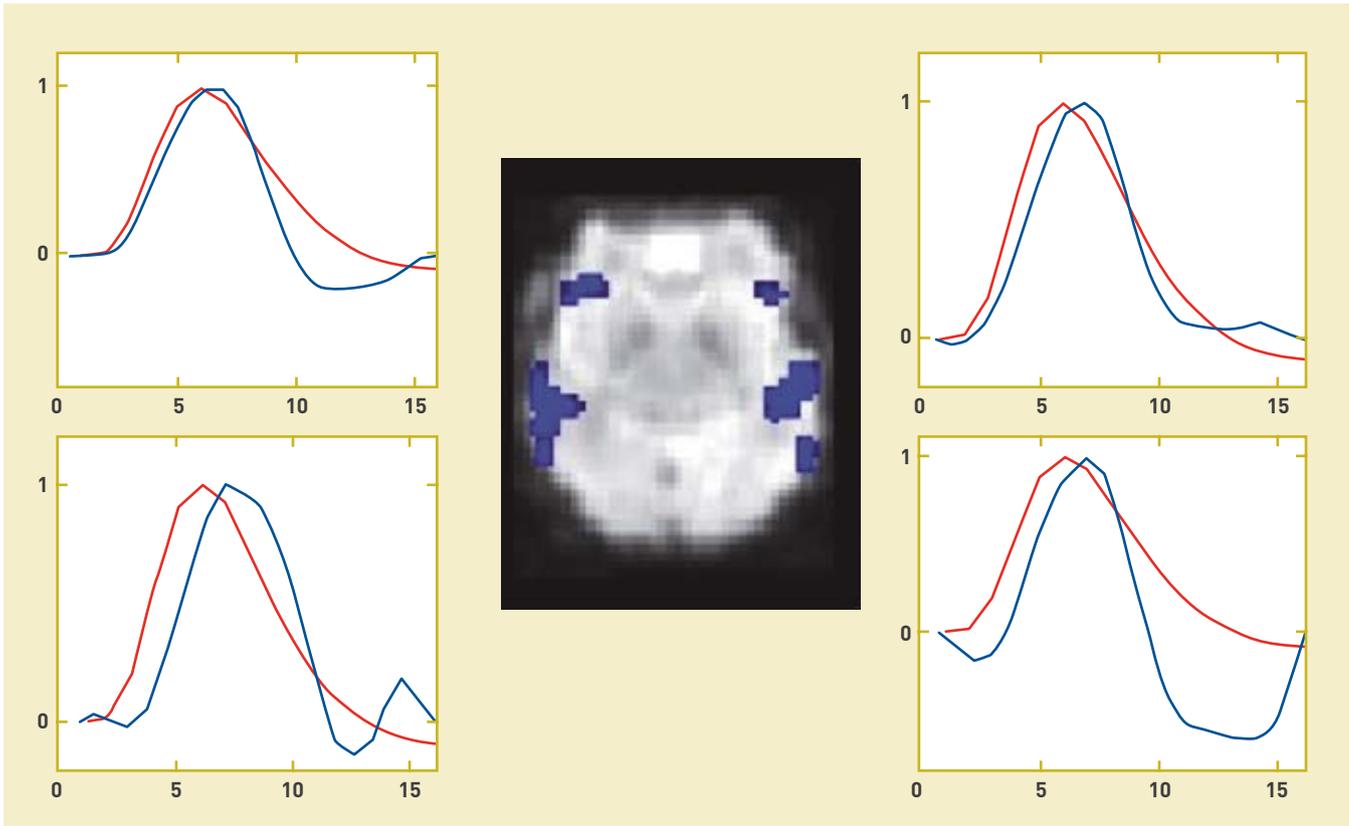


Figure 1. Variabilité spatiale intraindividuelle du filtre hémodynamique. En bleu, estimation régionale de ce filtre dans différentes aires auditives (gyrus de Heschl, aires primaires, secondaires et aire de Broca). En rouge, forme canonique habituellement considérée dans la modélisation du signal BOLD. Au centre, coupe axiale basse ($z = 0$ mm) montrant les activations bilatérales à des stimulations auditives (écoute de phrases).

Dans les zones activées par la tâche, un petit accroissement de la consommation d'oxygène par les **neurones** est surcompensé par une large augmentation de flux sanguin. Il en résulte une diminution de la concentration de déoxyhémoglobine. Vu les propriétés paramagnétiques de cette dernière, le signal IRM (temps de **relaxation** des **noyaux d'hydrogène** de l'eau) s'accroît légèrement pendant les périodes d'activation. Ce sont ces faibles augmentations de signal (quelques pour cent) qui sont mesurées en IRMf grâce à des séquences d'imagerie rapides dites *écho-planaires*. Ces faibles fluctuations rendent le problème de la détection/localisation des activations cérébrales difficile et nécessitent des méthodes statistiques puissantes⁽¹⁾ pour être mises en évidence.

Les étapes de prétraitement des données

Les données obtenues doivent tout d'abord être prétraitées, c'est-à-dire successivement corrigées des distorsions géométriques (artéfacts de **susceptibilité magnétique**), du mouvement... Les images étant acquises à différents instants (série temporelle), le sujet, allongé dans le scanner, peut bouger d'un volume à l'autre. Une étape de réaligement permet d'estimer les mouvements et d'aligner les images fonctionnelles entre elles, si le mouvement n'est pas trop grand. La mise en correspondance anato-fonctionnelle conduit ensuite à recalculer chez un sujet son image anatomique sur ses données fonctionnelles. Enfin, la normalisation spatiale est la clé pour prendre en compte les variabilités cérébrales interindividuelles et réaliser des analyses statistiques de groupe. Puisque différents sujets participent à une expérience, il est en effet nécessaire de plonger leur

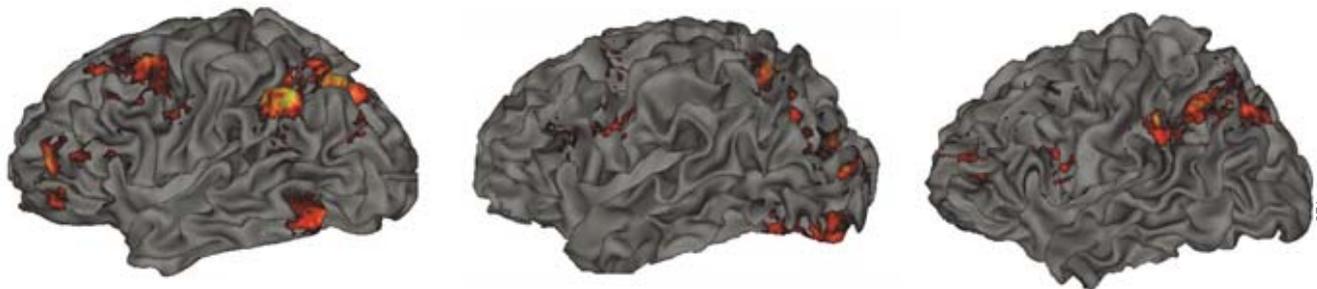
cerveau dans un référentiel commun. La normalisation permet d'étirer l'image de chaque cerveau de telle sorte qu'il ressemble à un cerveau standard.

La modélisation du signal BOLD

Un **modèle** paramétrique explicatif des données est ajusté en chaque **voxel**. Pour des raisons de simplicité, ce modèle est linéaire au sens où il s'agit d'une fonction linéaire vis-à-vis des paramètres à identifier, et décrit la variabilité des données selon trois composantes : les effets expérimentaux induits par la stimulation (ceux qui intéressent le médecin), les effets confondants (par exemple des artéfacts physiologiques) et la variabilité résiduelle (inexpliquée par le modèle et associée au bruit d'acquisition). Les effets expérimentaux sont définis par la **convolution** de l'activité neuronale putativement évoquée par le paradigme expérimental⁽²⁾, avec un *filtre hémodynamique* représentant la réponse BOLD typique. La nature exacte de cette réponse n'étant pas parfaitement connue, un modèle moyen a été choisi empiriquement, mais certaines approches innovantes permettent de l'estimer à partir des données et ainsi de prendre en compte les variabilités régionale et interindividuelle liées à la topographie du réseau microvasculaire cérébral. Le modèle linéaire général produit une carte d'activité décrivant les régions du cerveau dans lesquelles le paradigme expérimental a engendré une augmentation significative du signal observé (figure 1).

(1) Parmi elles, la cartographie statistique paramétrique (*Statistical Parametric Mapping*).

(2) Paradigme expérimental : procédure méthodologique qui constitue un modèle de référence.



Variabilité interindividuelle. Cette image montre l'activité enregistrée chez trois sujets pour une tâche de soustraction, en surimpression sur un maillage de la surface séparant la **matière grise** de la **matière blanche**. Il est possible d'observer à la fois la variabilité des formes des différents cerveaux et la variabilité des zones activées par la tâche de soustraction. Il convient donc de chercher à comprendre ce qui est commun à ces différents sujets, en quoi la variabilité fonctionnelle est corrélée à la variabilité anatomique, et dans quelle mesure ces variabilités peuvent être appréhendées en fonction de facteurs génétiques, comportementaux ou démographiques.

L'analyse statistique

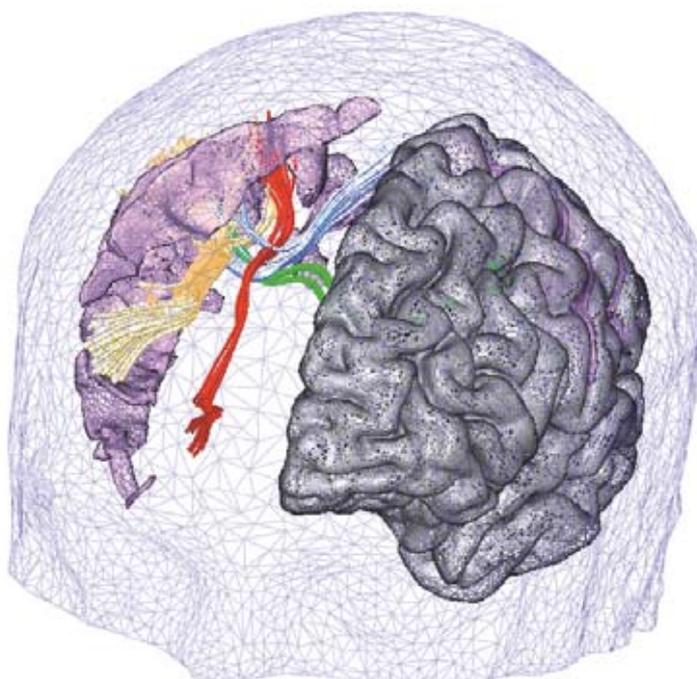
Enfin, il convient d'établir, au niveau de la population, quelles sont les régions du cerveau dans lesquelles une augmentation du signal est obtenue. Cette analyse vise à généraliser les résultats acquis sur un échantillon de dix à vingt sujets au reste d'une population. Elle se heurte à la variabilité couramment observée entre les cerveaux, à la fois anatomique et fonctionnelle. La compréhension de ces différentes sources de variabilité en termes d'informations com-

portementales ou génétiques est un défi très important pour les prochaines années. En particulier, elle est essentielle pour mieux appréhender l'effet associé à différentes pathologies, neurodégénératives ou psychiatriques, et donc faciliter leur diagnostic.

> **Philippe Ciuciu et Bertrand Thirion***
 Institut d'imagerie biomédicale – NeuroSpin
 Direction des sciences du vivant
 CEA Centre de Saclay
 *et Inria Futurs Orsay

L'imagerie par résonance magnétique de diffusion : du mouvement brownien aux images de la pensée

La mesure du mouvement des molécules d'eau (qualifié de brownien) dans le tissu cérébral permet la détection rapide de l'activation des neurones.



L'IRMd rend aujourd'hui possible de cartographier les "autoroutes de l'information" du cerveau. Il s'agit des grands faisceaux de fibres (jaune, rouge, vert, bleu) qui permettent aux neurones de différentes régions cérébrales de communiquer.

Au cours des 30 dernières années, la neuro-imagerie fonctionnelle est apparue comme une approche incontournable pour étudier le cerveau, principalement avec la **tomographie par émission de positons (TEP)** et l'**imagerie par résonance magnétique (IRM)** ; Mémo C, *Les principales techniques d'imagerie médicale*, p. 36. Bien que ces deux modalités utilisent des principes physiques radicalement différents – détection de la **radioactivité bêta +** pour la première et de l'**aimantation nucléaire** pour la seconde – toutes deux font appel aux **molécules** d'eau pour donner des images de l'activation cérébrale. Ceci n'est pas vraiment une surprise sachant que l'eau constitue 80 % du poids du cerveau et 90 % de ses molécules. Jusqu'à présent, l'imagerie fonctionnelle par TEP et IRM repose sur le couplage entre l'activation **neuronale** et le débit sanguin. Celui-ci augmente localement dans les régions activées. Avec la TEP, de l'eau rendue radioactive (H_2O^{15}) à l'aide d'un cyclotron⁽¹⁾ est injectée dans la circulation sanguine du volontaire ou du patient examiné. Dans les régions activées par une tâche sensori-motrice ou **cognitive**, l'accroisse-

J.-F. Mangin, V. El Kouby, M. Perrin, Y. Coinepas et C. Poupon, SHFJ/CEA

(1) Cyclotron : **accélérateur de particules** circulaire dans lequel les particules placées dans un champ magnétique sont accélérées dans le vide par un champ électrique alternatif. Il permet notamment la production de **radioéléments** (oxygène 15, carbone 11, azote 13, fluor 18) utilisés en médecine nucléaire.

ment de débit sanguin se traduit par une augmentation locale de la radioactivité dans le tissu cérébral, qui est détectée par la caméra TEP. Avec l'IRM, les **noyaux d'hydrogène** des molécules d'eau sont aimantés par un **champ magnétique** intense (**paramagnétisme nucléaire**). Dans les régions actives, l'accroissement de débit sanguin s'accompagne d'une modification de la saturation locale du sang en oxygène. Comme l'**hémoglobine** des globules rouges contient un **atome** de fer dont les **électrons** sont susceptibles de s'aimanter (**paramagnétisme électronique**), cela se traduit par une modification très faible, mais détectable par le scanner IRM, des propriétés d'aimantation des molécules d'eau autour des vaisseaux sanguins (méthode appelée **BOLD** pour *Blood-Oxygen-Level Dependent*). Dans les deux cas, cependant, l'eau n'est qu'un moyen indirect d'observer les changements de débit sanguin local qui accompagnent l'activité cérébrale (figure 1).

L'IRM BOLD est maintenant utilisée par des équipes du monde entier, dont celles de **NeuroSpin**, pour mettre en évidence les réseaux de régions cérébrales impliqués dans les processus cognitifs comme le langage, le calcul, l'imagerie mentale, ou même la conscience, et comprendre le fonctionnement du cerveau ou ses dysfonctionnements (figure 2). Cette méthode présente toutefois des limites bien connues. Bien que le principe de couplage entre activité neuronale, **métabolisme** et débit sanguin soit vérifié dans la plupart des cas, le degré et le mécanisme de ce couplage ne sont toujours pas compris. Il est même parfois mis en défaut dans certaines conditions pathologiques ou en

présence de certains médicaments: une région peut être normalement activée sans que le débit sanguin soit augmenté, et donc sans être détectée. Par ailleurs, la précision spatiale des images d'activation cérébrale est nécessairement limitée car les vaisseaux responsables du changement de débit sanguin irriguent ou drainent des régions cérébrales contenant de très grandes quantités de **neurones** qui peuvent avoir différentes fonctions. De même, le temps nécessaire pour que les mécanismes physiologiques à l'origine de l'accroissement de débit prennent place restreint intrinsèquement la **résolution temporelle** de ces méthodes (le pic d'augmentation de débit survient plusieurs secondes après le début de l'activité neuronale).

Cependant, une nouvelle approche fondamentalement différente est apparue récemment pour obtenir des images de l'activité cérébrale, à partir de l'observation du mouvement de *diffusion moléculaire* de l'eau. Il a en effet été montré que la diffusion de l'eau ralentissait dans les régions cérébrales activées.

L'IRM de diffusion pour sonder à l'échelle microscopique

Parmi les quatre stupéfiants articles publiés par Albert Einstein en 1905, il en est un qui, contre toute attente, a donné naissance à une puissante méthode d'exploration du cerveau humain et de son fonctionnement. Le phénomène de la diffusion moléculaire a été analysé et expliqué par Einstein à partir du mouvement de marche aléatoire des molécules (appelé

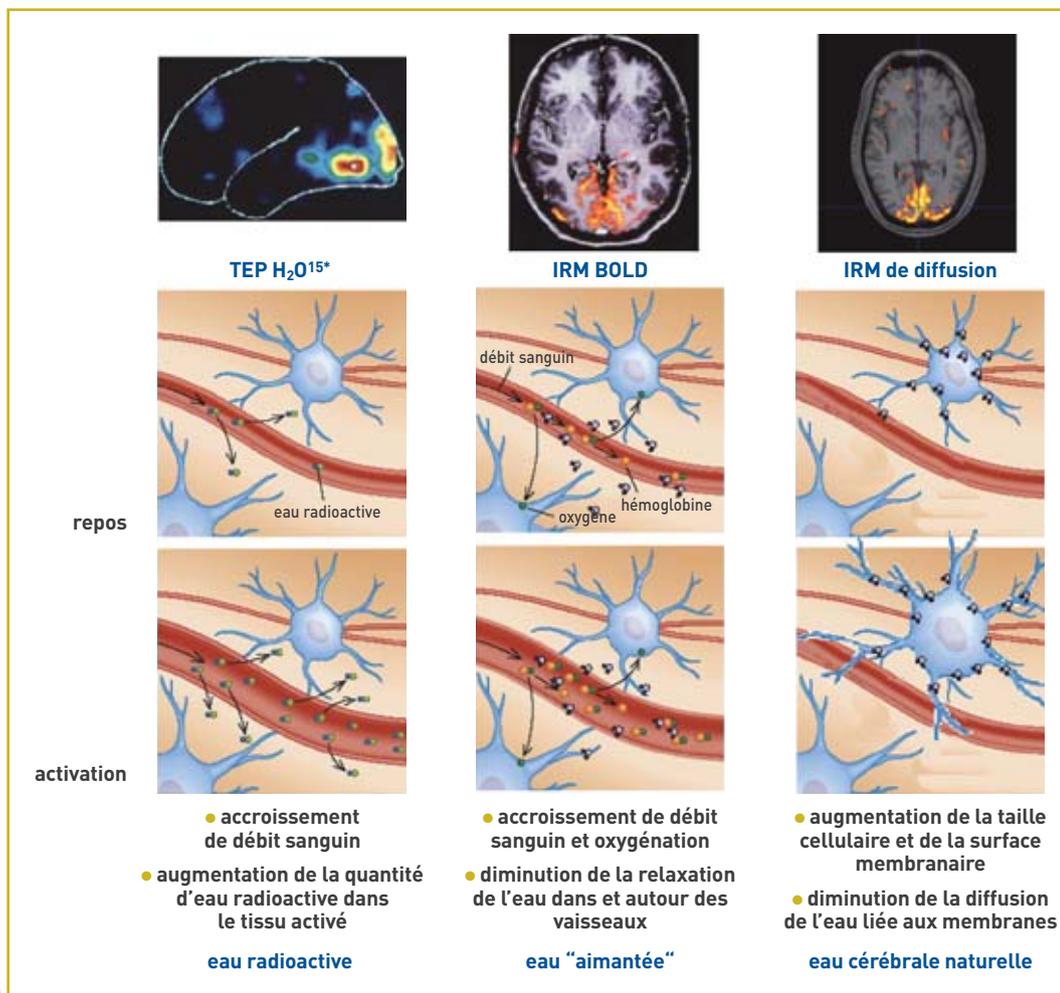
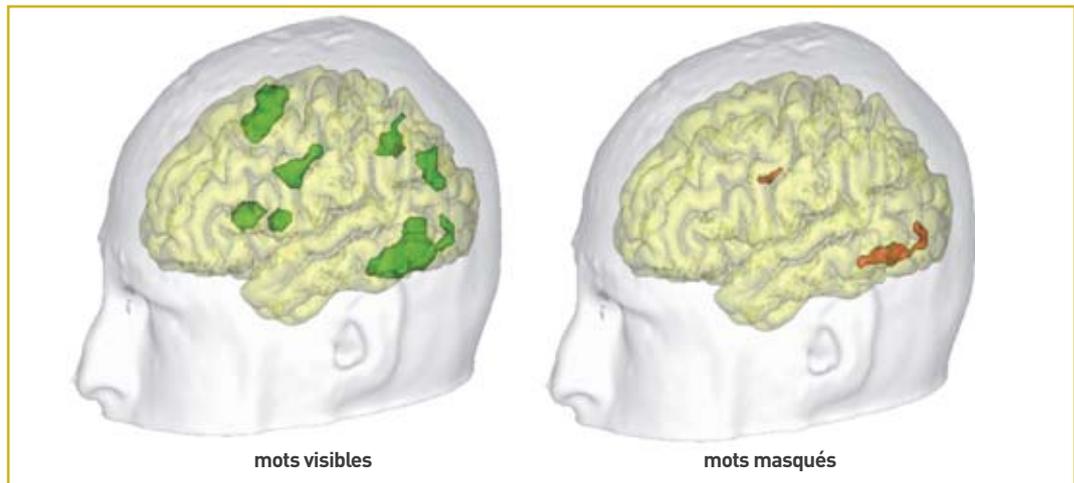


Figure 1. Principes généraux de la TEP et de l'IRM pour la neuro-imagerie fonctionnelle. À gauche, imagerie d'activation cérébrale avec la TEP. De l'eau radioactive (H_2O^{15}) est utilisée comme **traceur** pour détecter l'accroissement de débit sanguin produit par l'activation neuronale. Au milieu, imagerie d'activation cérébrale des régions visuelles par IRM BOLD. L'aimantation de l'eau dans et autour des vaisseaux est modulée par le flux de globules rouges contenant de la déoxyhémoglobine (paramagnétique à cause de son atome de fer). À droite, imagerie d'activation cérébrale des régions visuelles par IRM de diffusion. La diminution de la diffusion de l'eau qui apparaît durant l'activation proviendrait du gonflement des cellules activées et de l'expansion de la couche d'eau liée aux membranes qui en résulte. Alors que la TEP et l'IRM BOLD utilisent simplement l'eau comme moyen indirect pour détecter les changements de débit sanguin par le scanner d'imagerie, les changements de propriétés de l'eau détectés par l'IRM de diffusion pourraient être une partie intégrante du processus d'activation.

Figure 2.
L'imagerie cérébrale confirme l'hypothèse d'une perception subliminale des mots. En combinant l'IRM fonctionnelle et l'électroencéphalographie, on peut montrer qu'un sous-ensemble des régions impliquées lors du processus de lecture conscient est aussi actif de manière inconsciente lors de la présentation subliminale des mots.



S. Dehaene et al., Inserm-CEA

aussi mouvement brownien) qui résulte de l'énergie cinétique portée par ces molécules. La diffusion moléculaire est un processus ubiquitaire qui se manifeste partout, y compris dans nos cellules et notre cerveau. Au milieu des années 1980, nous avons montré pour la première fois qu'il était possible d'obtenir des images du mouvement de diffusion des molécules d'eau dans le cerveau humain avec l'IRM. Pour cela, le champ magnétique est rendu variable dans l'espace (gradient de champ) pendant un court instant. Le changement de champ perçu par les molécules en déplacement pendant cet intervalle de temps, du fait de leur diffusion, se traduit par une petite variation de fréquence de **résonance** et un déphasage. La distribution statistique des déphasages pour l'ensemble des molécules d'eau présentes au sein de chaque volume élémentaire de l'image produit une petite amputation du signal, qui est mesurable et reflète quantitativement le processus de diffusion.

La diffusion moléculaire fait référence au mouvement de translation aléatoire des molécules qui résulte de l'énergie thermique portée par ces molécules. Dans un milieu libre, durant un intervalle de temps donné, ces déplacements moléculaires tridimensionnels obéissent à une loi de Gauss⁽²⁾. La distance statistique parcourue par les molécules est liée à leur coefficient de diffusion. Celui-ci ne dépend que de la taille (ou masse) des molécules, de la température et de la **viscosité** du milieu. Par exemple, des molécules d'eau diffusant librement à 37 °C ont un coefficient de diffusion de $3 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$, ce qui se traduit par une distance statistique de diffusion de 17 **µm** en 50 millisecondes. Environ 30 % des molécules ont au moins atteint cette distance, alors que seulement 5 % ont dépassé 34 **µm**.

Le concept puissant qui se cache derrière l'**IRM de diffusion (IRMd)** repose donc sur le fait que les molécules d'eau vont sonder par leur mouvement de diffusion les tissus biologiques à une échelle microscopique, bien inférieure à l'échelle millimétrique usuelle des images IRM. En pratique, le temps de diffusion est de l'ordre de 50 à 100 millisecondes et les molécules d'eau diffusent dans le cerveau sur des distances d'environ 1-15 **µm**, rebondissant ou interagissant avec de nombreux obstacles, comme les membranes cellulaires, les fibres, les organelles⁽³⁾, les **macromolécules**... La distance de diffusion est ainsi réduite par rapport à la diffusion "libre" et la distri-

bution des déplacements n'est plus gaussienne. En d'autres termes, alors que pour des temps de diffusion très courts l'effet de la viscosité locale est prédominant, l'effet des obstacles devient prépondérant aux temps de diffusion plus longs, ceux utilisés en IRM médicale. La **modélisation** exacte des mouvements des molécules d'eau dans les tissus fait l'objet d'intenses recherches, mais l'observation non invasive du mouvement de diffusion de l'eau dans les tissus a déjà fourni des informations très précieuses sur la structure fine du tissu cérébral et son organisation dans l'espace, ainsi que lors des changements de structure induits par la physiologie ou la pathologie.

Des applications cliniques majeures

L'application la plus importante et la plus spectaculaire de l'IRMd a été jusqu'ici l'ischémie⁽⁴⁾ cérébrale à la phase aiguë (figure 3). Il a en effet été découvert que la diffusion de l'eau ralentissait immédiatement après le début de cette ischémie (produite par exemple par la migration d'un caillot sanguin dans une artère cérébrale), alors que les neurones commencent à souffrir puis à mourir de cette interruption de circulation sanguine locale. L'IRMd est la seule méthode permettant aujourd'hui d'identifier l'ischémie aiguë et d'en préciser l'étendue et la localisation. Avec cette information, certains patients peuvent maintenant recevoir en urgence un traitement approprié dès les premières heures, alors que l'état du tissu cérébral est encore réversible, leur évitant de lourdes séquelles définitives (hémiparésie, perte de la parole...).

Une autre découverte a été que la diffusion de l'eau dans le cerveau était **anisotrope**. Dans la **matière blanche**, la diffusion de l'eau varie selon la direction de sa mesure. La matière blanche est faite des prolongements **axonaux** des neurones organisés en faisceaux de fibres myélinisées parallèles. La diffusion de l'eau est plus rapide dans la direction des fibres que dans la direction perpendiculaire. Cette pro-

(2) Loi de Gauss : loi normale que suit, en probabilité, la distribution d'une variable aléatoire et dont la représentation dessine une courbe en cloche (courbe de Gauss).

(3) Organelle : terme général désignant une structure spécialisée délimitée par une membrane dans le cytoplasme des cellules eucaryotes.

(4) Ischémie : diminution d'apport sanguin artériel à un organe entraînant une baisse de l'oxygénation de ses tissus.

priété est exploitée depuis quelques années pour déterminer l'orientation dans l'espace des faisceaux de fibres constituant la matière blanche et révéler en quelque sorte le "câblage" cérébral (technique du Tenseur de Diffusion ou DTI). Pour la première fois, il devient réalisable de voir en trois dimensions le réseau de connexion entre les aires cérébrales chez un individu donné, et non de manière statistique (figure 3). Cette possibilité est en train de révolutionner les neurosciences et commence à être utilisée pour étudier certaines pathologies qui pourraient être liées à des anomalies dans les connexions cérébrales, comme la schizophrénie.

Une autre application clinique potentielle importante est la détection et le suivi thérapeutique du cancer (figure 3). Là encore la diffusion de l'eau est réduite dans les lésions cancéreuses ou les métastases. L'IRMd est en cours de validation comme méthode alternative à la TEP-FDG (fluorodéoxyglucose, "faux" sucre radioactif capté et accumulé par les cellules en hyperactivité) qui permet de détecter les lésions cancéreuses par leur caractère hypermétabolique. L'IRMd serait plus directe car le ralentissement de la diffusion est sans doute provoqué par la prolifération cellulaire et par l'augmentation de la densité de membranes. Côté thérapie, l'IRMd permet de voir après quelques jours, au lieu de semaines ou de mois, l'efficacité ou non du traitement anticancéreux (la diffusion de l'eau réaugmente dans les parties tumorales sensibles au traitement), faisant gagner un temps très précieux au cas où celui-ci doit être changé du fait de son inefficacité.

Diffusion de l'eau et activation cérébrale

Le caractère non gaussien de la diffusion de l'eau dans les tissus biologiques, comme le cerveau, provient clairement des interactions entre l'eau et les constituants des cellules, cytoplasme et membrane. À la lumière des connaissances récentes sur la physique

de l'eau et de sa diffusion, en particulier dans les tissus biologiques, le nouveau modèle proposé fait état de deux *pools* d'eau. Le premier à diffusion "rapide" (70 % de l'eau, environ 2,5 fois plus lente que la diffusion de l'eau libre) correspondrait à l'eau de base en échange rapide avec l'eau d'hydratation des **protéines** et des macromolécules. Le second de diffusion "lente" (30 % de l'eau, environ 10 fois plus lente que la diffusion de l'eau libre) proviendrait d'une couche d'eau très structurée le long de la surface des membranes. Cette structuration de l'eau est induite par la distribution spatiale des charges électriques à la surface des protéines de membranes et du cytosquelette⁽⁵⁾ qui y est rattaché. Elle s'accompagne d'une diminution de densité et de mobilité. Comme le rapport surface/volume de la plupart des cellules est élevé, il n'est pas étonnant que toute augmentation de volume (gonflement) ou de densité (prolifération) cellulaire entraîne un accroissement sensible du pool d'eau lié aux membranes, et donc un abaissement du coefficient de diffusion global mesuré.

Le petit ralentissement de la diffusion de l'eau, observé durant l'activation cérébrale, prend place plusieurs secondes *avant* la réponse vasculaire détectée par la méthode IRM BOLD. Il peut être décrit en termes d'une transition de phase des molécules d'eau entre le pool à diffusion "rapide" et le pool à diffusion "lente". Cette transition de phase pourrait traduire une expansion de la surface membranaire, et donc un gonflement des cellules quand elles sont activées (figure 1). De nombreux travaux reposant en particulier sur des méthodes d'imagerie optique ont en effet montré que le gonflement cellulaire était une des réponses physiologiques associées à l'activation neuronale, synchrone avec le pic du potentiel d'action.

Ce mécanisme de diffusion, qui reste à valider, marquerait un tournant important vis-à-vis des appro-

(5) Cytosquelette : structure du cytoplasme d'une cellule, formée de **polymères** biologiques, qui lui confère ses propriétés mécaniques.

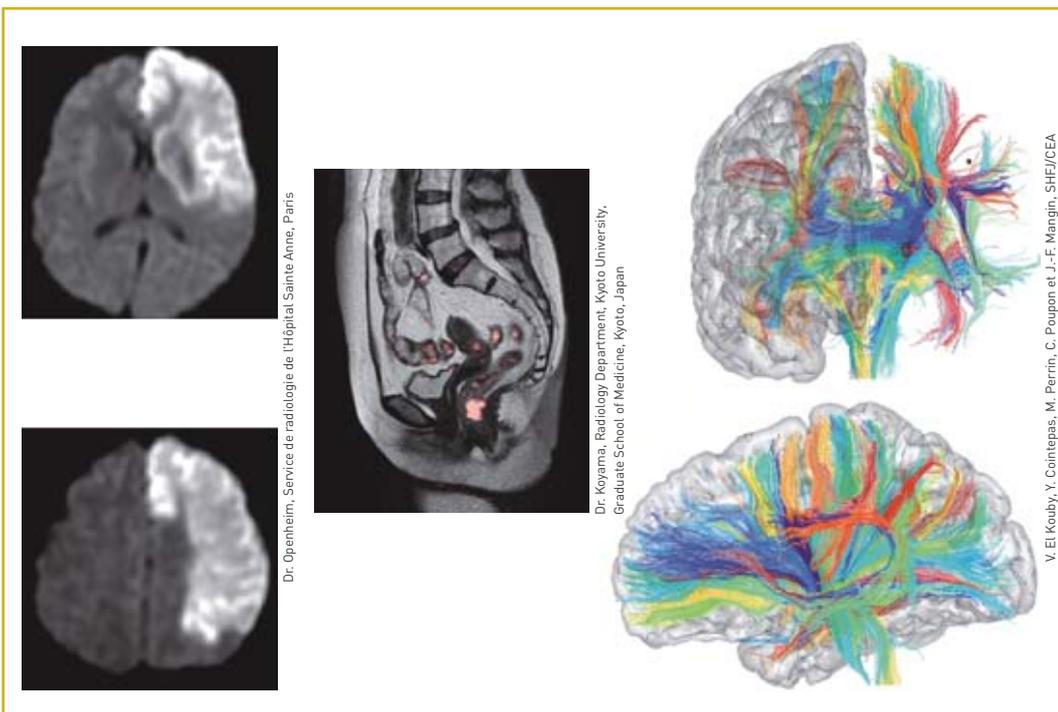


Figure 3. À gauche, IRM et ischémie cérébrale aiguë. La région avec un haut signal présente un ralentissement de la diffusion de l'eau qui résulte de l'arrêt circulatoire et de l'œdème cytotoxique (gonflement cellulaire) consécutif. Au milieu, IRM et cancer. Les régions en couleur représentent celles où la diffusion de l'eau est ralentie. Elles ont été identifiées comme contenant des cellules cancéreuses (lésions primaires ou métastases). À droite, IRM et tractographie cérébrale. La diffusion de l'eau dans la matière blanche est anisotrope. La direction dans laquelle la diffusion est la plus rapide donne la direction des fibres point par point dans l'image. À l'aide de logiciels de post-traitement, ces points peuvent être reliés entre eux pour produire des images en couleurs représentant la topographie des faisceaux de matière blanche.

ches TEP ou IRM classiques car, plus intimement et directement lié à l'activation neuronale, il offre potentiellement une meilleure **résolution spatiale** et temporelle. Mais cette approche va conceptuellement encore au-delà. En effet, par contraste avec les approches classiques qui reposent sur des changements *artificiels* des propriétés physiques de l'eau (radioactivité, aimantation) nécessaires pour une détection par TEP ou IRM, la nouvelle approche basée sur la diffusion de l'eau utilise simplement l'IRM pour révéler des changements *intrinsèques* des propriétés de l'eau durant l'activation cérébrale. L'eau n'est certainement pas un acteur passif de la physiologie cellulaire. Ces changements pourraient être une partie intégrante des méca-

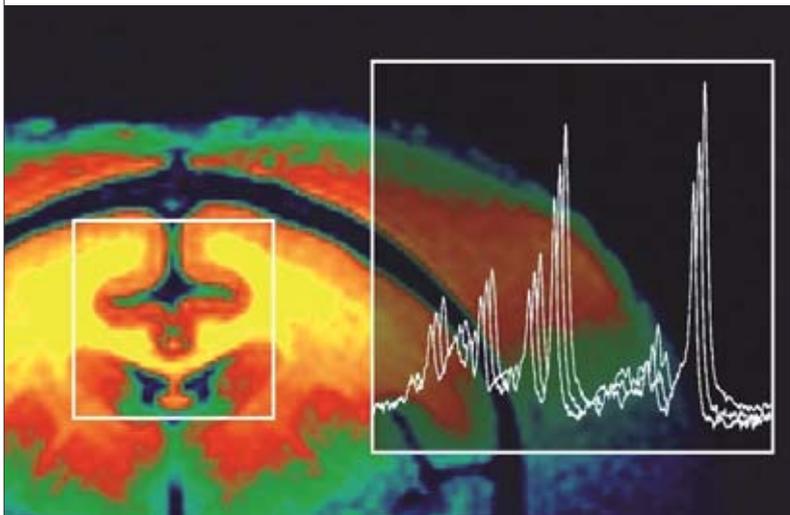
nismes d'activation, l'équilibre et les mouvements de l'eau ayant sans aucun doute un rôle central dans la physiologie cérébrale et les interactions avec les événements membranaires. Il existe en effet une littérature abondante et récente sur les propriétés physiques de l'eau dans les tissus biologiques et les événements cellulaires qui accompagnent l'activation cérébrale, mais elle n'est pas toujours bien connue.

> **Denis Le Bihan**

Membre de l'Institut
Institut d'imagerie biomédicale – NeuroSpin
Direction des sciences du vivant
CEA Centre de Saclay

Les apports de la spectroscopie RMN à l'étude du métabolisme cérébral

Si, contrairement à l'IRM, la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM) *in vivo* n'est pas encore couramment utilisée en routine clinique, en partie à cause de sa sensibilité limitée, elle s'impose néanmoins comme un outil de recherche clinique particulièrement prometteur pour comprendre la régulation du métabolisme énergétique cérébral.



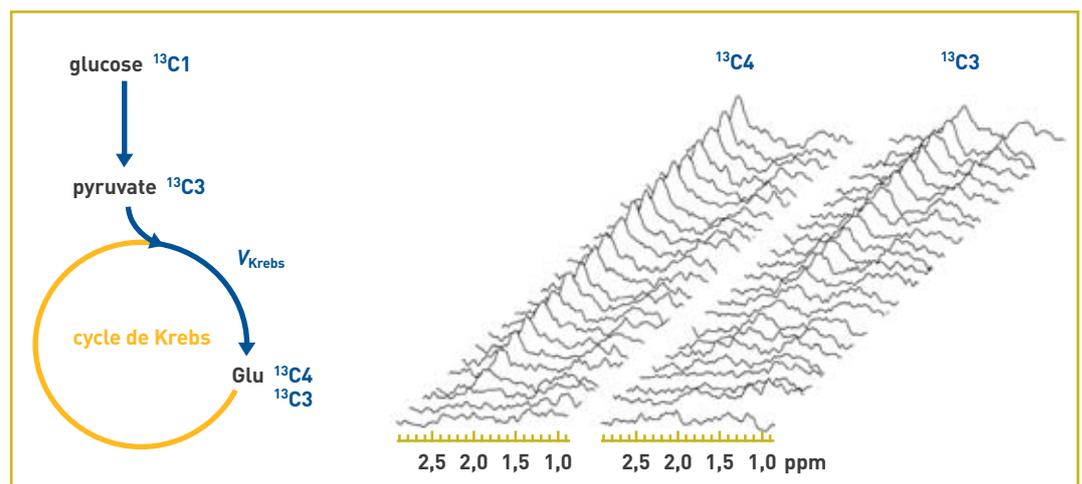
La SRM, qui analyse les molécules impliquées dans la chimie du cerveau, est un outil prometteur pour dépister plus précocement les pathologies cérébrales.

Apparue dans la foulée de la découverte du phénomène de **résonance magnétique nucléaire RMN** il y a 60 ans, la **spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM)** s'est révélée une technique physico-chimique d'analyse unique pour la caractérisation de composés chimiques *in vitro*. Depuis une vingtaine d'années, la SRM est utilisée pour l'exploration des tissus biologiques *in vivo* (Mémo C, **Les principales techniques d'imagerie médicale**, p. 36). Elle offre la possibilité de mesurer le **métabolisme** énergétique cérébral.

Les noyaux d'intérêt biologique

Les principaux **noyaux** d'intérêt biologique détectables par RMN sont ceux d'**hydrogène** ^1H , c'est-à-dire les **protons**, de phosphore ^{31}P et de carbone ^{13}C . La RMN du ^1H bénéficie d'une sensibilité relativement élevée et permet la mesure de 5 à 15 **métabolites** dans le cerveau humain, en fonction des performances du système RMN utilisé. Parmi ces métabolites, il convient

Figure 1. Marquage du métabolisme oxydatif cérébral obtenu par perfusion de glucose ^{13}C . À gauche, le ^{13}C est incorporé depuis le glucose sanguin jusque dans le glutamate Glu. À droite, détection RMN du marquage des 4^e et 3^e atomes de carbone du glutamate dans le cerveau de rongeur au cours de la perfusion de glucose ^{13}C de 90 minutes.



de citer le N-acétyl-aspartate, la créatine, la choline, mais aussi certains **neurotransmetteurs** et **acides aminés** (glutamate, GABA, aspartate, glutamine). La RMN du ^{31}P autorise la détection d'un nombre plus limité de métabolites, 3 à 5 selon le système employé. Son intérêt tient au fait que les **molécules** détectées en ^{31}P sont directement impliquées dans le métabolisme énergétique cellulaire (ATP, P_i , PCr)⁽¹⁾.

La mesure du métabolisme énergétique cérébral

Au-delà de la quantification des métabolites, la SRM offre la possibilité de mesurer la vitesse de synthèse ou de dégradation de certains métabolites. Il existe deux approches pour cette mesure dynamique : le marquage **isotopique** au ^{13}C et le transfert de **saturation** en ^{31}P . Le marquage isotopique au ^{13}C permet notamment de mesurer la vitesse du cycle de Krebs⁽²⁾ (V_{Krebs}) *in vivo*. Le glucose marqué au ^{13}C est le précurseur de choix pour les mesures cérébrales, puisqu'il contribue à environ 90 % du métabolisme oxydatif cérébral. Le marquage isotopique est obtenu par perfusion intraveineuse de glucose ^{13}C . L'incorporation du ^{13}C dans les intermédiaires les plus concentrés du cycle de Krebs, en particulier le glutamate Glu, peut être détectée par SRM du ^{13}C (figure 1). La cinétique d'incorporation du ^{13}C permet de calculer la vitesse du cycle de Krebs. L'utilisation de substrats alternatifs, comme l'acétate marqué au ^{13}C , autorise la mesure d'autres voies métaboliques cérébrales (figure 2).

Les flux métaboliques *in vivo* sont également accessibles en RMN du ^{31}P par la technique de "transfert d'aimantation". Il s'agit ici de détecter le transfert de l'**aimantation** du ^{31}P entre le substrat et le produit d'une réaction chimique. Appliquée à la réaction $\text{P}_i \rightarrow \text{ATP}$, la méthode consiste à irradier sélectivement le ^{31}P terminal de l'ATP. Sous l'effet de l'échange chimique, cette irradiation entraîne une atténuation de l'aimantation du P_i . La mesure de cette atténuation conduit au taux de synthèse d'ATP.

Un outil pour l'étude des pathologies cérébrales

La mesure de flux métaboliques *in vivo* appliquée à la pathologie peut renseigner sur la présence d'une altération du métabolisme énergétique, le degré d'altéra-

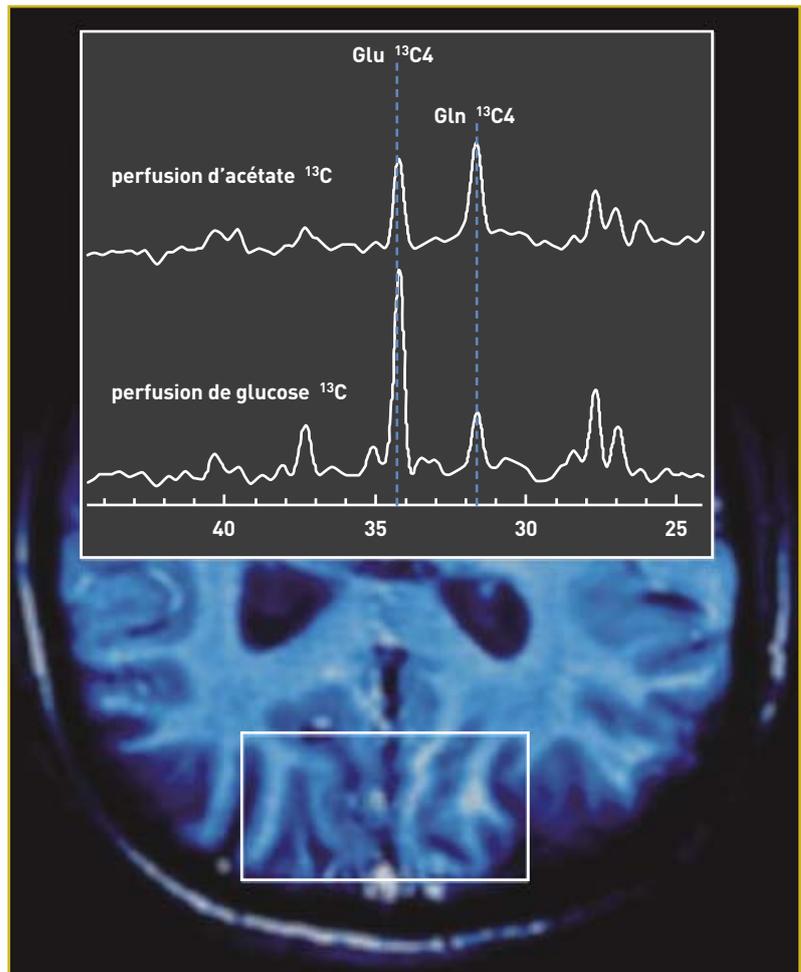


Figure 2. Spectres RMN ^{13}C du cerveau humain acquis au cours de perfusions d'acétate ^{13}C et de glucose ^{13}C . La région d'intérêt dans laquelle les spectres ont été enregistrés est délimitée sur l'image RMN du cerveau obtenue au cours du même protocole (rectangle blanc). La perfusion d'acétate ^{13}C (spectre du haut) se traduit par un enrichissement de la glutamine ($\text{Gln } ^{13}\text{C}_4$) supérieur à celui du glutamate ($\text{Glu } ^{13}\text{C}_4$). En revanche, la perfusion de glucose ^{13}C entraîne un enrichissement plus important du glutamate. La glutamine étant compartimentée dans les astrocytes⁽³⁾, le marquage préférentiel de la glutamine obtenu par perfusion d'acétate ^{13}C illustre l'oxydation préférentielle de ce substrat par les astrocytes.

tion et son évolution temporelle. Au-delà des informations sur les mécanismes biochimiques sous-jacents à la pathologie, la mesure de flux métaboliques par RMN pourrait constituer un outil de suivi et d'évaluation thérapeutique. La maladie de Huntington – maladie neurodégénérative héréditaire caractérisée par des mouvements anormaux – a fait l'objet de nombreuses études par SRM, menées conjointement par le CEA et le **CNRS** (URA 2210). Des modèles animaux de cette maladie ont été développés puis étudiés par RMN du ^{13}C et du ^{31}P . Ensuite, des groupes de patients ont été étudiés, levant une partie du voile sur les mécanismes sous-jacents à la dégénérescence.

Les techniques RMN et les applications présentées ici n'illustrent que partiellement le potentiel de la SRM. Dans les années à venir, le développement de systèmes RMN à **champ magnétique** intense autorisera une localisation plus fine des mesures spectroscopiques, permettant l'acquisition de véritables "IRM métaboliques".

> **Vincent Lebon**

Institut d'imagerie biomédicale – NeuroSpin
Direction des sciences du vivant
CEA Centre de Saclay

(1) ATP (adénosine-tri-phosphate) : molécule qui assure le transfert de l'énergie des molécules "combustibles" aux fonctions cellulaires.

P_i (phosphate inorganique) : forme **ionisée** de l'acide phosphorique qui intervient dans les processus énergétiques cellulaires.

PCr (phosphoryl-créatine) : molécule qui joue le rôle de "tampon" énergétique dans le système ATP.

(2) Cycle de Krebs : étape finale du **catabolisme** oxydatif (ensemble des réactions **enzymatiques** permettant la dégradation de larges molécules organiques – glucides, lipides et **protéines** – accompagnée d'une libération d'énergie sous forme d'ATP) qui a lieu dans les **mitochondries** chez les eucaryotes et assure la plus grande part des besoins énergétiques de la cellule.

(3) Astrocytes : cellules gliales (cellules du système nerveux central autres que les **neurones** et pouvant se reproduire par **mitose**) qui jouent un rôle actif dans le métabolisme et l'alimentation en glucose des neurones (*astrocytes de type I*) ou dans la propagation du signal nerveux en agissant sur la dispersion et la recapture des neurotransmetteurs (*astrocytes de type II*).

Les principales techniques d'imagerie médicale

L'**imagerie médicale** est une méthode unique permettant de visualiser des processus biologiques au sein même des organismes vivants, de manière non invasive. Elle est essentielle à la compréhension de leur physiologie et de leurs pathologies afin de mieux les diagnostiquer, les pronostiquer et les soigner. L'imagerie constitue donc un outil d'investigation de choix de plusieurs champs de la médecine et de la biologie.

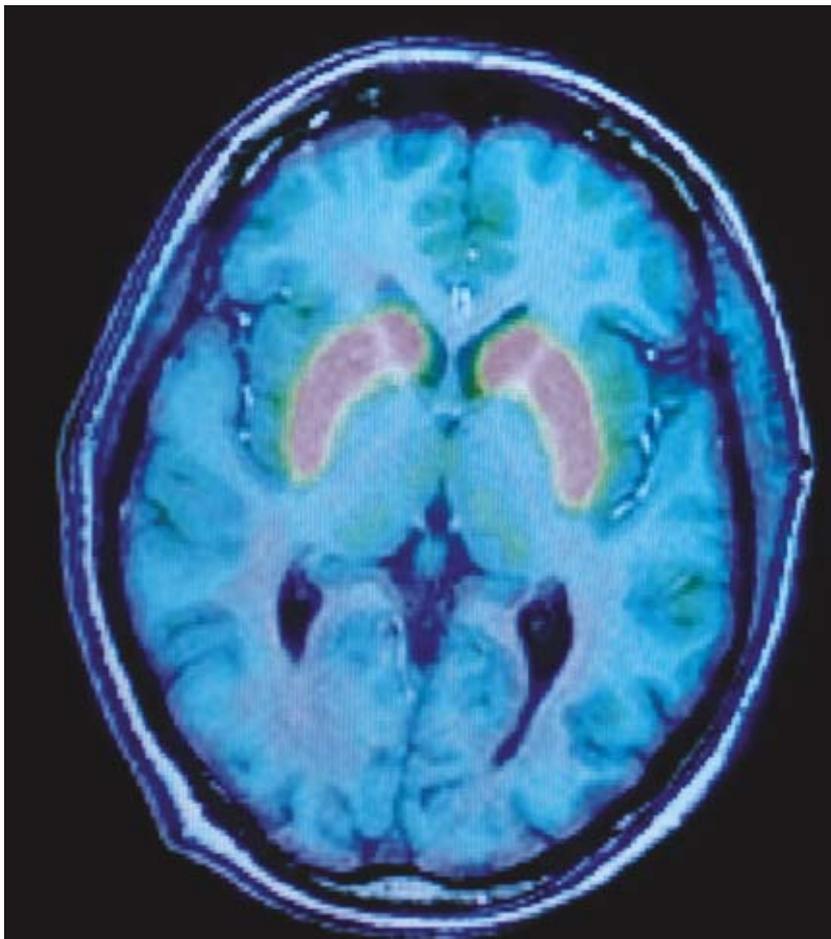
Initiée avec la radiographie par rayons X, l'imagerie médicale a bénéficié de la découverte de la **radioactivité** artificielle et des techniques de détection associées pour se développer. Par la suite, la découverte de la **résonance magnétique nucléaire (RMN)** puis des aimants **supraconducteurs** a permis des avancées technologiques significatives dans le domaine de l'**imagerie par résonance magnétique (IRM)**.

Parmi les principales méthodes d'imagerie dynamique du cerveau humain, l'**électroencéphalographie (EEG)** permet de mesurer l'activité électrique du cerveau, provoquée par le courant généré dans les **neurones**, à l'aide d'**électrodes** placées sur le cuir chevelu (le scalp). Elle renseigne sur l'activité neurophysiologique du cerveau au cours du temps et en particulier du **cortex** cérébral, soit dans un but diagnostique en neurologie, soit dans la recherche en neurosciences **cognitives**. La **magnétoencéphalographie (MEG)** enregistre les **champs magnétiques** induits par les courants générés par les neurones au moyen de capteurs positionnés à proximité de la tête. Employée dans un but clinique en neurologie, notamment pour le cas de l'épilepsie, ainsi que dans la recherche en neurosciences cognitives, cette technique

autorise également l'étude de maladies développementales (dyslexie), psychiatriques (schizophrénie) et neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer).

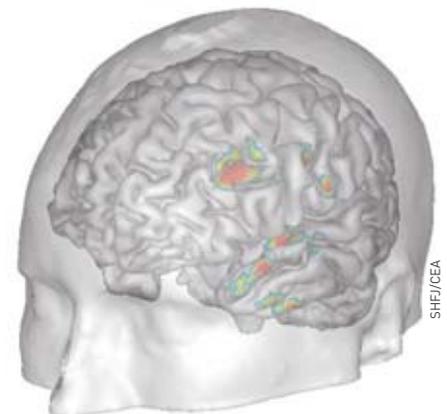
La **tomographie par émission de positons (TEP)** consiste à administrer par voie intraveineuse une **molécule** marquée avec un **isotope** radioactif afin de suivre, par détection externe, le fonctionnement normal ou pathologique d'un organe. Les **traceurs** radioactifs présentent les mêmes propriétés physico-chimiques que leurs homologues non radioactifs si ce n'est qu'ils possèdent la particularité d'émettre un rayonnement. Ils servent donc de balise pour suivre, à l'aide d'outils de détection appropriés, le cheminement d'une molécule préalablement marquée dans l'organisme. Les valeurs ainsi recueillies sont ensuite analysées et transformées à l'aide d'un modèle mathématique afin de permettre la reconstruction à l'écran d'une image représentant la position du radiotracer dans l'organisme. La TEP est aujourd'hui largement utilisée pour des études physiologiques et physiopathologiques de la **cognition** et du comportement, ainsi que pour l'étude de différentes pathologies affectant le système nerveux central telles que l'épilepsie, l'ischémie cérébrale, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies neurodégénératives (Parkinson, Huntington...).

L'**imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)** est une méthode d'ima-



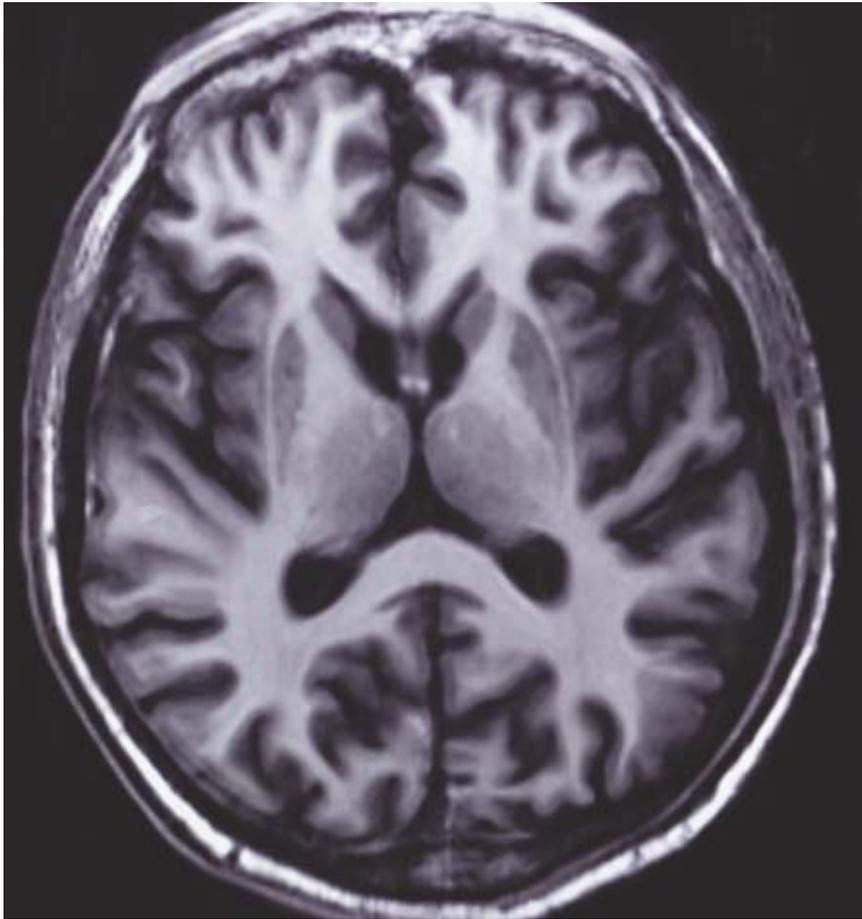
P. Stroppa/CEA

Image en TEP. Les positons émis par les traceurs radioactifs préalablement injectés au patient sont détectés par la caméra TEP, ce qui permet, après analyse informatique, de reconstituer une image en 3D de l'organe étudié.



SHF/CEA

Dépression mélancolique. Fusion d'images en TEP mesurant l'activité énergétique régionale avec l'image en IRM du cerveau d'un patient. Les zones hypoactivées sont détectées individuellement.



P. Stoppa/CEA

Image acquise avec le système IRM de 3 T du SHFJ situé à Orsay (Essonne). Cette technique permet une analyse très fine des lésions infectieuses ou inflammatoires, des anomalies des vaisseaux, ainsi que des tumeurs.

gerie fonctionnelle d'investigation *in vivo* non traumatique. Capable d'étudier des tissus dits mous, tels que le cerveau, la moelle épinière, les muscles, elle permet d'en connaître la structure anatomique, mais également d'en suivre le fonctionnement ou le **métabolisme**. Il s'agit dans le premier cas d'une **IRM anatomique (IRMa)**, dans le deuxième d'une **IRM fonctionnelle (IRMf)** et dans le troisième de la **spectroscopie IRM (SRM)**.

L'IRM utilise le phénomène de la **RMN**, technique de **spectroscopie** découverte en 1946 qui tire profit des propriétés magnétiques des **noyaux atomiques**. Certains noyaux, ceux d'**hydrogène** par exemple, sont dotés d'un petit **moment magnétique** ou **spin**. La RMN consiste à détecter les variations de l'**aimantation** des noyaux atomiques sous l'action d'un champ magnétique extrêmement puissant et d'une **onde électromagnétique** excitatrice. Lors de l'application d'une onde électromagnétique de fréquence adaptée, la **fréquence de résonance**, ces noyaux changent d'orientation puis émet-

tent des signaux en retrouvant leur position d'origine. Avec les progrès de l'informatique et des champs magnétiques, la RMN est passée de la physique de la matière condensée à l'analyse chimique puis à la biologie structurale, et plus récemment à l'imagerie médicale.

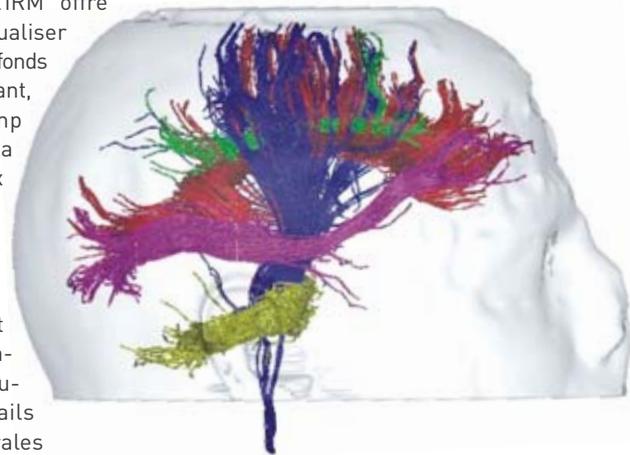
L'IRM anatomique. L'IRM offre la possibilité de visualiser l'anatomie d'organes profonds et opaques. En observant, sous l'effet d'un champ magnétique intense, la résonance des noyaux d'hydrogène, présents en abondance dans l'eau et les graisses des tissus biologiques, cette technique permet en particulier de visualiser le cerveau en coupes montrant les détails des structures cérébrales (**matière grise, matière blanche**) avec une précision millimétrique. Cette image-

rie "anatomique" est utilisée par les radiologues pour la détection et la localisation de lésions cérébrales.

L'IRM fonctionnelle. Plus récemment, grâce à la vitesse d'acquisition et de traitement de données, l'IRM est aussi devenue "fonctionnelle", révélant l'activité des différentes structures qui composent notre cerveau. Quand nous parlons, lisons, bougeons, pensons..., certaines aires de notre cerveau s'activent. Cette activation des neurones se traduit par une augmentation du débit sanguin local dans les régions cérébrales concernées. C'est cette augmentation locale et transitoire de débit sanguin, et non directement l'activité des neurones, qui peut être détectée par l'IRMf du fait de l'aimantation de l'**hémoglobine** contenue dans les globules rouges.

L'IRM de diffusion (IRMd). C'est un outil puissant pour mesurer, à l'échelle microscopique, les mouvements des molécules d'eau et établir ainsi l'architecture fine du tissu neuronal et de ses variations. Elle offre une mesure plus directe que les méthodes d'imagerie classiquement utilisées. Elle permet de sonder la structure des tissus à une échelle bien plus fine que la **résolution** des images IRM et se révèle plus rapide.

La **spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM)** complète cette palette de technologies en fournissant une méthode non invasive d'étude de la biochimie et du métabolisme du système nerveux central. Elle permet la quantification précise de plusieurs dizaines de molécules et est basée sur le même principe que l'IRM.



V. El Kouby, M. Perrin, C. Poupponet, J.-F. Mangin, SHFJ/CEA

L'IRMd permet le diagnostic très précoce de certaines pathologies et la visualisation des faisceaux de fibres (matière blanche) qui relient les différentes régions cérébrales.

Supraconductivité et supraconducteurs



Un des principaux domaines d'application de la supraconductivité est l'imagerie médicale. Ici, l'imager par résonance magnétique de 3 teslas du SHFJ situé à Orsay (Essonne).

Un peu d'histoire

Des trains qui "volent" en lévitation magnétique au-dessus de leur voie, le problème du stockage de l'électricité enfin résolu grâce à d'énormes bobines magnétiques, un appareillage électrotechnique et des câbles de transport électrique qui ne présentent plus de pertes, des champs magnétiques pour explorer le corps humain et en livrer des images toujours plus précises : la supraconductivité n'a cessé de faire rêver depuis qu'en 1911, le Néerlandais Heike Kammerlingh-Onnes a découvert la propriété extraordinaire qu'ont les matériaux supraconducteurs de présenter, en dessous d'une température qualifiée de température critique (qui dépend de la masse isotopique), une résistance électrique si faible qu'elle n'est pas mesurable. Il fut récompensé par le prix Nobel de physique en 1913. Outre une résistance nulle et une conductivité électrique sans entrave, les supraconducteurs découverts par Kammerlingh-Onnes (ils seront plus tard qualifiés de type I) possèdent une autre propriété remarquable qui se manifeste par l'effet Meissner, découvert en

1933 par le chercheur allemand Walter Meissner et son compatriote Robert Ochsenfeld. Ils offrent un diamagnétisme parfait (si on néglige la longueur de pénétration de London⁽¹⁾), c'est-à-dire que le champ magnétique en est totalement expulsé tant que le champ est inférieur au champ critique alors qu'un matériau parfaitement conducteur devrait présenter un champ égal au champ appliqué. Là réside la deuxième barrière qui limite encore l'application des supraconducteurs : au-dessus d'un champ magnétique critique, la supraconductivité disparaît. Les physiciens ont longtemps cru qu'il n'existait qu'un type de supraconductivité et que les anomalies magnétiques constatées dans certains échantillons n'étaient dues qu'à la présence d'impuretés. Mais dès les années 50, le Russe Vitaly L. Ginzburg émettait l'idée, avec son compatriote Lev Davidovitch Landau,

(1) En 1935, Fritz et Heinz London introduisirent une autre explication de l'effet Meissner en émettant l'idée que le champ magnétique décroît à partir de la surface du supraconducteur sur une longueur caractéristique λ_L , appelée longueur de pénétration.

qu'il existait en fait deux types de supraconducteurs.

Ce n'est qu'en 1957 que le Russo-Américain Alexei A. Abrikosov identifia la supraconductivité de type II, présentant une aimantation complètement différente caractérisée par l'état mixte et autorisant la supraconductivité en présence de champs magnétiques très élevés. De fait, les supraconducteurs de ce type n'obéissent pas à l'effet Meissner. Les travaux d'Abrikosov lui vaudront en 2003 le prix Nobel de physique avec Ginzburg et l'Anglo-Américain Anthony J. Leggett. Et ce n'est qu'en cette même année 1957 que les Américains John Bardeen, Leon N. Cooper et John R. Schrieffer purent proposer une théorie de la supraconductivité, distinguée par le prix Nobel de physique en 1972. D'après la théorie BCS (initiales de leurs noms), les électrons se déplacent par paires de Cooper (deux électrons de spins opposés) en formant des bosons (de spin nul), condensés dans un seul état quantique, sous l'effet de phonons, phénomène vibratoire également quantique. Cette interaction entre électrons et phonons est à l'origine de la

résistivité et de la supraconductivité. Attirés par le passage très rapide d'un électron (10^6 m/s), les **ions** se déplacent et génèrent une zone électriquement positive qui le demeure après ce passage, permettant l'attraction d'un nouvel électron qui s'apparie au premier en dépit de la **répulsion coulombienne**. Cette configuration ne résiste toutefois pas à l'**agitation thermique**, ce qui explique pourquoi la température est l'ennemi du phénomène de supraconductivité.

La théorie BCS, valable pour les **supraconducteurs** dits **conventionnels**, ne permettait d'ailleurs pas d'envisager l'apparition de la supraconductivité à des températures relativement élevées, c'est-à-dire supérieures à celle de l'azote liquide (77 K, soit -196 °C), *a fortiori* à la température ambiante. Ce palier des 77 K fut atteint avec des composés tels que Y-Ba-Cu-O (les records sont actuellement de l'ordre de 165 K, à pression élevée, et de 138 K, soit -135 °C, à pression normale). L'Allemand Johannes Georg Bednorz et le Suisse Karl Alexander Müller se virent décerner en 1987 le prix Nobel pour la découverte des **supraconducteurs non conventionnels** sous forme de matériaux à structure **pérovskite** de cuivre à base de lanthane qui présentent une supraconductivité à une température de 35 K (-238 °C). En remplaçant le lanthane par de l'yttrium, en particulier dans l' $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$, il a été par la suite possible d'augmenter sensiblement la température critique et de développer la famille des cuprates, supraconducteurs efficaces mais difficiles à mettre en œuvre pratiquement pour l'électrotechnique dans la mesure où ce sont des céramiques. Les **supraconducteurs à haute température critique** sont tous des supraconducteurs de type II.

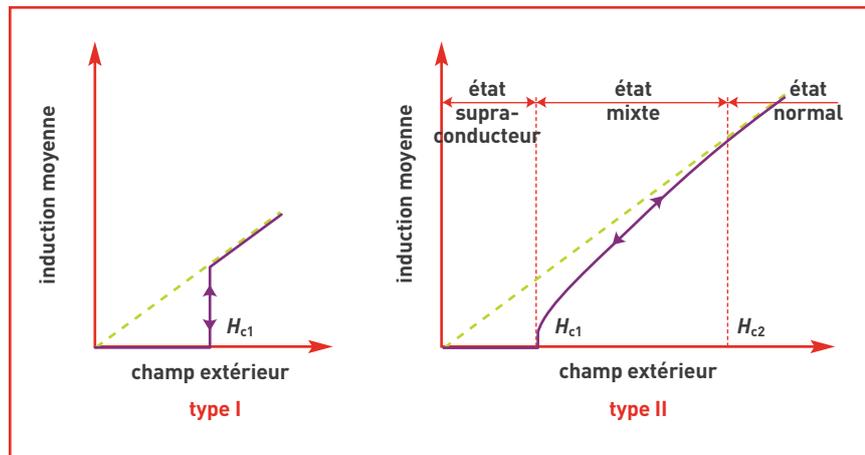


Figure 1. Induction moyenne dans des supraconducteurs de type I et de type II en fonction du champ extérieur.

Le magnétisme étrange des supraconducteurs de type II

En présence d'un champ magnétique, les supraconducteurs de type II offrent un diamagnétisme parfait jusqu'au champ H_{c1} de manière comparable aux supraconducteurs de type I. À partir de H_{c1} , le supraconducteur de type II est dans l'état mixte qui autorise une pénétration partielle du champ jusqu'au champ H_{c2} (figure 1) et donc une supraconductivité à haut champ. L'état mixte se présente comme un ensemble de cœurs à l'état normal qui emplissent le matériau supraconducteur à partir de H_{c1} , chacun contenant un quantum de flux ($2,07 \cdot 10^{-15}$ weber) et entouré d'un vortex de courants supraconducteurs (figure 2). Lorsque le champ magnétique augmente, le réseau se densifie jusqu'à combler complètement le matériau supraconducteur à H_{c2} .

La distinction entre les deux types de supraconductivité est très liée à la notion de longueur de cohérence ξ et à la notion de pro-

fondeur de pénétration λ_L , qui caractérisent l'interface entre une région normale et une région supraconductrice. ξ représente la variation spatiale de l'état supraconducteur (densité d'électrons supraconducteurs) et λ_L la longueur de pénétration de London du champ magnétique. Le rapport de ces deux longueurs caractéristiques, appelé **paramètre de Ginzburg-Landau** et noté κ ($\kappa = \lambda_L/\xi$) détermine le type de supraconductivité. Si $\kappa < \sqrt{2}/2$, le supraconducteur est de type I, si $\kappa > \sqrt{2}/2$, le supraconducteur est de type II.

À l'interface, la pénétration du champ magnétique, définie par λ_L , correspond à une augmentation de l'énergie libre dans le matériau supraconducteur, tandis que la constitution de l'état supraconducteur, caractérisée par la longueur de cohérence, se rapporte à une diminution de l'énergie libre. Le bilan énergétique de l'interface dépend du rapport κ . Dans le cas des supraconducteurs de type II, l'état mixte résulte

Suite page 18

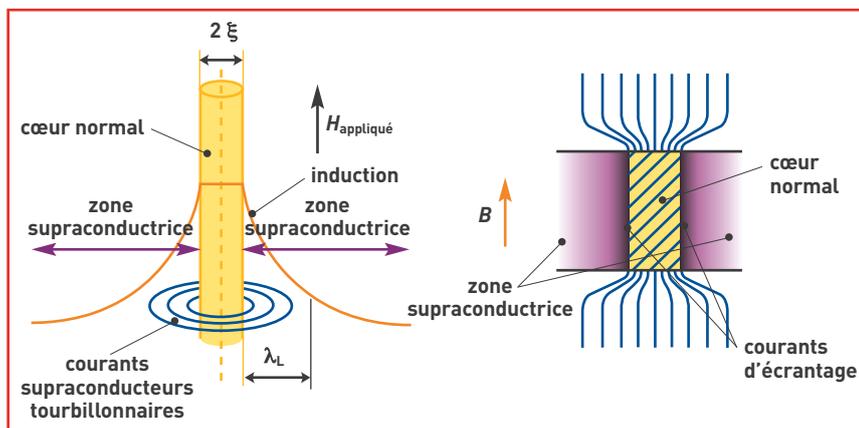
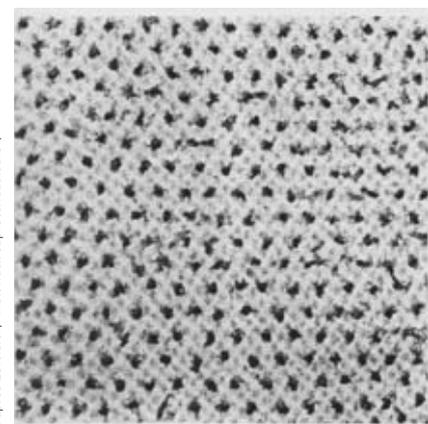


Figure 2. Schéma d'un vortex mettant en évidence la longueur de cohérence et la profondeur de pénétration.



Décoration magnétique de la surface d'un supraconducteur dans l'état mixte.

(d'après Lavoisier, "Matériaux supraconducteurs")

(d'après Lavoisier, "Matériaux supraconducteurs")

U. Essmann et H. Träubel

matériau		ξ (μm) 0 K	λ_L (μm) 0 K	κ	T_c (K)	$\mu_0 \cdot H_{c1}$ (teslas) 0 K	$\mu_0 \cdot H_{c2}$ (teslas) 0 K
type I	Al	1,36	0,05	0,04	1,18	0,010 5	
	Pb	0,083	0,037	0,5	7,18	0,080 3	
type II	NbTi	0,005	0,3	60	9,25	0,01	14
	Nb ₃ Sn	0,003 6	0,065	18	18	0,017	25,5
	YBaCuO	plan	0,003	plan 0,8	≈ 300	93	
axe c		0,000 6	axe c 0,2				

Tableau. Les caractéristiques de quelques supraconducteurs de type I et de type II. $\mu_0 \cdot H_{c1}$ et $\mu_0 \cdot H_{c2}$ représentent les inductions magnétiques, μ_0 étant la perméabilité magnétique du vide (et du matériau dans le cas présent).

Suite de la page 17

donc de la création d'un grand nombre d'interfaces. Chaque interface correspond en effet à un bilan négatif d'énergie qui rend énergétiquement favorable la supraconductivité au-delà de H_{c1} (tableau).

Les applications

Du point de vue des applications, la supraconductivité de type I ne présente pas grand intérêt. La température critique, qui limite donc les applications de la supraconductivité, est malheureusement très faible dans le cas des deux supraconducteurs qui autorisent aujourd'hui des applications concrètes : le **niobium-titane NbTi** (9,2 K) – les premiers câbles supraconducteurs en alliage niobium-titane sont apparus au début des années soixante – et le **niobium-étain Nb₃Sn** (18 K). La mise en œuvre de leur supraconductivité nécessite une réfrigération à la température de l'hélium

liquide [4,2 K]⁽²⁾, température qui a constitué le premier jalon vers la température ambiante, véritable Graal de la supraconductivité.

Si les supraconducteurs de type II peuvent supporter des champs magnétiques très élevés, ils sont également capables de transporter des densités de courant impressionnantes, jusqu'à une valeur elle aussi critique, fonction du champ magnétique (figure 3) : les premiers **aimants** supraconducteurs vont ainsi apparaître. Dans ces conditions, les densités de courant possibles sont très grandes devant celles qui sont réalisables dans l'électrotechnique domestique ou industrielle (de l'ordre de 10 A/mm²). Depuis les années soixante-dix, le CEA s'intéresse essentiellement aux applications liées à la production de champs magnétiques **permanents** intenses dans des grands volumes (**confinement magnétique** de **plasmas de fusion**, physique des particules, imagerie médicale).



LEG Grenoble

La découverte de la supraconductivité à haute température critique a rendu possible la vision directe à l'air libre d'une manifestation de la supraconductivité qui est celle de l'aimant flottant au-dessus d'une pastille d'YBaCuO refroidie à l'azote liquide et qui est maintenant bien connue.

Ce sont en fait les applications largement dominantes des supraconducteurs de type II, essentiellement le NbTi⁽³⁾. Dans ce cas, la supraconductivité permet d'économiser une puissance électrique considérable, même en prenant en compte le rendement **cryogénique** des installations, qui fait qu'un watt dissipé à 4,2 K nécessite de dépenser au minimum 300 W à la température ambiante pour les installations industrielles de très grande puissance. Certains chercheurs dans le monde entier rêvent toujours d'une supraconductivité à température ambiante, mais la supraconductivité appliquée semble encore liée pour longtemps à la réfrigération à très basse température.

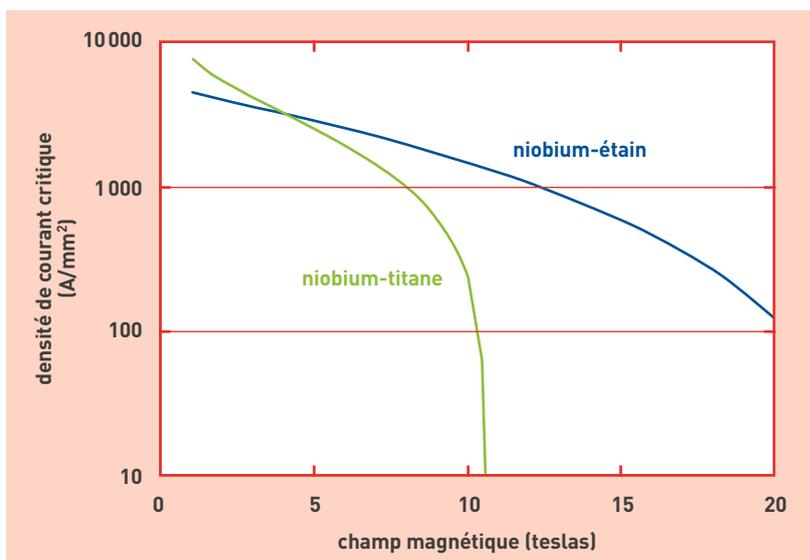


Figure 3. Densités de courant critique caractéristiques en fonction du champ magnétique à 4,2 K pour les deux matériaux supraconducteurs les plus utilisés, notamment pour la fabrication d'aimants supraconducteurs.

(2) Il faudrait en fait faire remonter l'histoire de la supraconductivité à William Ramsay qui, en 1895, fut le premier à isoler l'hélium. Que serait en effet la supraconductivité sans l'hélium qui est le vecteur de la réfrigération à très basse température? Rappelons que Kammerlingh-Onnes finit par liquéfier l'hélium en 1908 après les tentatives infructueuses de James Dewar à la fin du dix-neuvième siècle, ouvrant la voie à la découverte de la supraconductivité.

(3) Sa production est de l'ordre de 1 500 à 2 000 tonnes par an.

Les différentes formes de magnétisme

Le **magnétisme** trouve essentiellement son origine dans les propriétés des **électrons** telles qu'elles sont expliquées par la **physique quantique**. Leur état quantique de **spin** est responsable d'une première partie du magnétisme (*magnétisme de spin*). Une deuxième partie est imputable au mouvement orbital des électrons autour du noyau de l'**atome** (*magnétisme orbital*) et également au magnétisme du **noyau** lui-même (*magnétisme nucléaire*), notamment mis à profit dans les techniques d'imagerie médicale par **résonance magnétique nucléaire**. Le magnétisme est donc produit par des charges électriques en mouvement. La force agissant sur ces charges, dite **force de Lorentz**, traduit la présence d'un **champ magnétique**.

L'électron possède un **moment magnétique** élémentaire (le **quantum** magnétique étant le *magnéton* imaginé par Bohr) qui peut être associé à l'image de son mouvement de rotation du **spin** sur lui-même dans un sens ou dans l'autre, orienté vers le haut ou vers le bas. Le **nombre quantique de spin** (un des quatre nombres qui "quantifient" les propriétés de l'électron) est égal à $1/2$ ($+ 1/2$ ou $- 1/2$). Une paire d'électrons ne peut occuper la même *orbitale* que si l'un et l'autre sont de moments magnétiques opposés.

Chaque atome peut être assimilé à un petit aimant porteur d'un moment magnétique élémentaire. Le spin du noyau (**neutron** et **proton** ont eux-mêmes un spin demi-entier) est demi-entier si le **nombre de masse** est impair ; nul si le nombre de masse et la charge sont pairs, et entier si le nombre de masse est pair et la charge impaire.

De nombreux moments magnétiques peuvent, à une échelle plus importante, constituer des **domaines magnétiques** dans lesquels tous ces moments sont orientés

dans la même direction. Ces régions de l'espace sont séparées entre elles par des **parois**. Rassemblés, ces domaines peuvent eux-mêmes constituer un **aimant** à l'échelle macroscopique (figure E1).

De l'organisation de ces constituants élémentaires dépend la manifestation de différents types de magnétisme, associés traditionnellement à trois grandes familles de matériaux : *ferromagnétiques*, *paramagnétiques* et *diamagnétiques*.

Tous les matériaux qui ne sont pas diamagnétiques sont par définition paramagnétiques, dans la mesure où leur **susceptibilité magnétique** est positive, mais cette susceptibilité est particulièrement élevée dans les ferromagnétiques, qui constituent donc en eux-mêmes une famille.

1. Les matériaux **ferromagnétiques** sont constitués de petits domaines à l'intérieur desquels les atomes, présentant une **aimantation** parallèle, tendent à s'aligner comme autant de **dipôles** élémentaires dans la direction d'un **champ magnétique** extérieur. Les moments magnétiques de chaque atome peuvent s'aligner spontanément dans ces domaines, même en l'absence de champ extérieur. En présence d'un tel champ, les parois se déplacent et tendent à renforcer le champ appliqué. Si celui-ci dépasse une certaine valeur, le principal domaine orienté dans la direction du champ tendra à occuper tout le volume du matériau. Si le champ diminue, les parois se déplacent, mais pas de façon symétrique, une partie du mouvement "aller" des parois étant irréversible : il subsiste donc une **magnétisation rémanente**, importante dans les aimants proprement dits ou la magnétite naturelle.

L'ensemble du processus constitue un **cycle d'hystérésis**, la relation du champ induit au champ extérieur dessinant une *boucle*

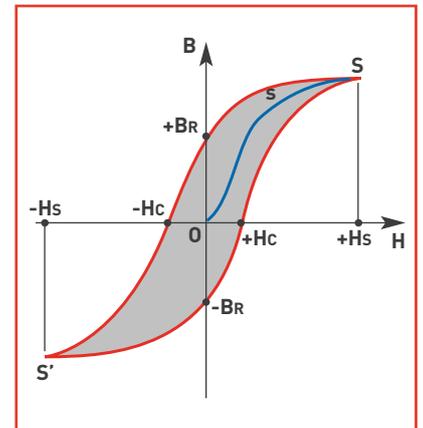


Figure E2. L'induction B d'un matériau magnétique par une bobine n'est pas proportionnelle à l'excitation magnétique (champ H). Si la première aimantation dessine une courbe de type OsS en bleu sur la figure, elle manifeste à partir de s une saturation. L'induction n'est conservée qu'en partie si le champ tend vers zéro ; cette induction rémanente ne peut être annulée que par une inversion du champ magnétique jusqu'à une valeur de champ "coercitif". Le cycle d'hystérésis traduit des pertes "par frottement" entre les domaines magnétiques. Ces pertes sont représentées par la surface que délimitent les courbes d'aimantation et de désaimantation.

ou *courbe d'hystérésis* dont la surface représente l'énergie perdue dans la partie irréversible de ce processus (figure E2). Pour annuler le champ induit, il faut appliquer un **champ coercitif** : les matériaux avec lesquels les aimants permanents artificiels sont réalisés présentent une valeur élevée de champ coercitif.

En général, le moment magnétique total des matériaux ferromagnétiques est nul, les différents domaines ayant des orientations différentes. Le ferromagnétisme disparaît si on dépasse une certaine température appelée **point de Curie**.

Le couplage collectif des spins entre centres métalliques du matériau ou d'un complexe de **métaux de transition** explique les propriétés magnétiques du matériau, les moments de tous les spins se trouvant tous orientés de manière identique.

Les matériaux dont les atomes sont éloignés les uns des autres dans leur structure **crystalline** favorisent un alignement de ces aimants élémentaires par couplage. Le fer, mais aussi le cobalt, le nickel et leurs **alliages**, en particulier les aciers, et certains de leurs composés appartiennent à cette catégorie caractérisée par une susceptibilité magnétique positive et très élevée, ainsi que,

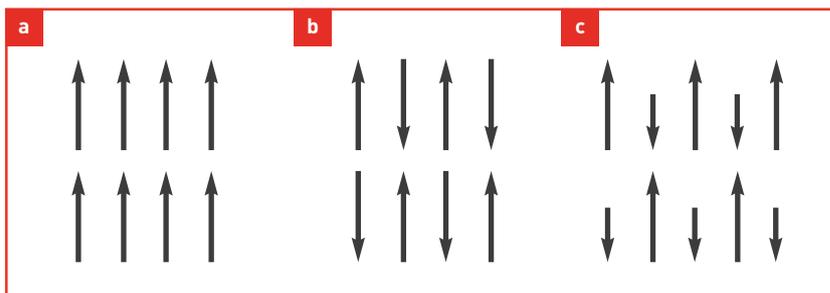


Figure E1. Les moments magnétiques élémentaires sont de même sens dans les substances ferromagnétiques (a), de sens opposés mais de somme nulle dans les antiferromagnétiques (b) et de sens opposé et de grandeur différente dans les ferrimagnétiques (c).



Stoiber Productions, München

Arrivée à la gare routière de Long Yang, à Shanghai (Chine), d'un train à sustentation magnétique du type Transrapid, d'origine allemande, mis en service en 2004 pour relier la ville à l'aéroport international de Pudong.

plus faiblement, certains métaux de la famille des **terres rares**, quelques alliages dont les mailles sont grandes et certaines combinaisons d'éléments n'appartenant pas eux-mêmes à cette famille.

Dans les matériaux **ferrimagnétiques**, les domaines magnétiques constituent des ensembles pouvant être alignés dans des sens opposés (anti-parallèles), mais leur moment magnétique résultant diffère de zéro alors que le champ extérieur est nul (exemples de la magnétite, de l'ilménite ou des oxydes de fer). Le ferrimagnétisme s'observe dans des matériaux comportant deux types d'atomes se comportant comme des aimants de force différente et orientés en sens contraire. Si la somme des moments parallèles et anti-parallèles est nulle, il s'agit d'**anti-ferromagnétisme** (exemple du chrome ou de l'hématite). En effet, si les atomes sont plus rapprochés, la disposition la plus stable est celle d'aimants antiparallèles, chacun compensant en quelque sorte son voisin (figure E1).

2. Les matériaux **paramagnétiques** présentent un comportement de même nature que les ferromagnétiques, bien que beaucoup moins intense (leur susceptibilité magnétique est positive mais très faible, de l'ordre de 10^{-3}). Chaque atome d'un tel matériau a un moment magnétique non-nul. Sous l'action d'un champ extérieur, les moments magnétiques s'orientent et augmentent ce champ, qui décroît cependant avec la température, l'agitation thermique désorientant les dipôles élémentaires. Les matériaux paramagnétiques perdent leur aimantation dès qu'ils ne sont plus soumis au champ magnétique. La plupart des métaux, y compris des alliages d'éléments ferromagnétiques, font partie de cette famille, ainsi que des minéraux comme la pegmatite.

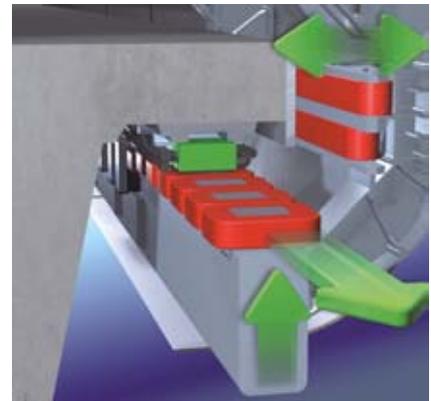
3. Les matériaux **diamagnétiques** présen-

tent une susceptibilité magnétique négative et extrêmement faible (de l'ordre de 10^{-5}). La magnétisation induite par un champ magnétique s'opère dans la direction opposée à ce dernier : ils ont donc tendance à s'éloigner le long de ses **lignes de champ** vers les zones de faible champ. Un diamagnétique parfait offrirait une résistance maximale au passage du champ magnétique et présenterait une **perméabilité** nulle. Les métaux comme l'argent, l'or, le cuivre, le mercure ou le plomb, le quartz, le graphite, les gaz rares ainsi qu'une grande majorité des composés organiques se rangent dans cette catégorie.

En fait, tous les corps présentent peu ou prou ce phénomène de diamagnétisme, imputable à la déformation des orbitales électroniques des atomes sous l'action d'un champ extérieur, phénomène réversible avec la disparition du champ extérieur. Comme Michael Faraday l'a montré en son temps, toute substance est donc plus ou moins "magnétisable" pour autant qu'elle soit placée dans un champ magnétique suffisamment intense.

L'électromagnétisme

C'est le Danois Hans Christian Ørsted, professeur à l'Université de Copenhague qui, le premier, a fait autour de 1820 le lien entre les deux domaines jusqu'alors complètement séparés de l'**électricité** et du **magnétisme**. Il a mis en évidence la déviation de l'aiguille d'une boussole à proximité d'un fil parcouru par un courant électrique, avant que Faraday n'énonce la loi qui porte son nom : le champ magnétique produit est d'autant plus fort que l'intensité du courant est importante. La discipline qui étudie les champs magnétiques statiques (ne dépendant pas du temps) est la **magnétostatique**. Le **champ magnétique** forme, avec le **champ**



Vue de détail des aimants pour le guidage et la propulsion du train.

électrique, les deux composantes de l'**électromagnétisme**. Des ondes peuvent se propager librement dans l'espace, et dans la plupart des matériaux, dans tous les domaines de longueur d'onde (ondes radio, micro-ondes, infrarouge, visible, ultraviolet, rayons X et rayons gamma). Les **champs électromagnétiques** sont donc une combinaison de **champs de force** électriques et magnétiques naturelle (le champ magnétique terrestre) ou non (de basses fréquences comme les lignes et les câblages électriques, ou de plus haute fréquence comme les ondes radio (téléphone cellulaire compris) ou de télévision).

Mathématiquement, les lois de base de l'électromagnétisme sont résumées dans les quatre **équations de Maxwell** (ou **de Maxwell-Lorentz**) qui permettent de décrire l'ensemble des phénomènes électromagnétiques de manière cohérente, de l'électrostatique et la magnétostatique à la propagation des ondes. James Clerk Maxwell les a formulées en 1873, trente-deux ans avant qu'Albert Einstein ne place la théorie de l'électromagnétisme dans le cadre de la **relativité restreinte**, qui expliquait ses incompatibilités avec les lois de la physique classique.